

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PRÉSENTÉE PAR

Alfred-André LEBAS

né le 20 février 1912, à Azay-sur-Cher (Indre-et-Loire)

Ancien Interne de l'Hôpital Bretonneau, de Tours

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Angine diphtérique
maligne
avec hyperazotémie
terminée par la guérison

Président : A. LEMIERRE, Professeur

— PARIS —

Librairie LOUIS ARNETTE

2, rue Casimir-Delavigne

1941

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PRÉSENTÉE PAR

Alfred-André LEBAS

né le 20 février 1912, à Azay-sur-Cher (Indre-et-Loire)

Ancien Interne de l'Hôpital Bretonneau, de Tours

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Angine diphtérique
maligne
avec hyperazotémie
terminée par la guérison

Président : A. LEMIERRE, Professeur

——— PARIS ———

Librairie LOUIS ARNETTE

2, rue Casimir-Delavigne

1941

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY- RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LÉVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BÉNARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique Médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNÉO.
	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale	N...
	HAZARD
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY Pathologie médicale.
 BERNARD (E.). Pathologie médicale.
 BEZANÇON (J.). Hydrologie.
 BONNET Bactériologie.
 BOULANGER . Chimie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BROUET Pathologie médicale.
 BULLIARD ... Histologie.
 CACHERA Pathologie médicale.
 CORDIER Anatomie.
 COSTE Pathologie médicale.
 COUVELAIRE
 (Roger) Urologie.
 DELARUE ... Anatomie pathologique.
 DELAY Pathologie médicale.
 DEGREZ (H.). Physique.
 DESOILLE ... Médecine légale.
 DIGONNET .. Obstétrique.
 DOGNON Physique.
 FEVRE..... Pathologie chirurgicale.
 FUNCK-BREN-
 TANO..... Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD ... Parasitologie.
 GARCIN Pathologie médicale.
 M^{re} GAUTHIER-
 VILLARS ... Anatomie pathologique.
 N... Physiologie.
 DE GENNES .. Pathologie médicale.

MM.

GIROUD Histologie.
 HAGUENAU .. Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL. Obstétrique.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LENÈGRE Pathologie médicale.
 M^{re} J. LÉVY.. Pharmacologie.
 MARCHAL ... Pathologie médicale.
 MÉNÉGAUX .. Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET .. Pathologie médicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PATEL Pathologie chirurgicale.
 PETIT-DUTAIL-
 LIS Pathologie chirurgicale.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SÈNEQUE Pathologie chirurgicale.
 SICARD Pathologie chirurgicale.
 SOULIE Pathologie médicale.
 SUREAU Obstétrique.
 TURPIN Pathologie médicale.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-
 BERT Physiologie.
 GUÉNIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER. Pathologie chirurgicale.
 HUGUENIN.... Anatomie pathologique.

MM.

Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER .. Obstétrique.
 NEVEU-
 LEMAIRE .. Parasitologie.
 PIEDELIEVRE. Médecine légale.
 VAUDESCAL . Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	} Clinique médicale.	BASSET.	} Clinique chirurgicale.
BRULÉ.		BROCO.	
CATHALA		CADENAT.	
CHABROL.		GATELLIER.	
CHEVALLIER		DE GAUDART	
DONZELOT.		D'ALLAINES.	
DUVOIR.		FEY.	
GASTINEL		LEVEUF.	
LAROCHE (G.).		MOULONGUET.	
MOREAU		MOURE.	
LIAN.		QUÉNU.	
SÉZARY.			
	MM.		
	ECALLE.		} Clinique obstétricale.
	METZGER.		
	PORTES.		
	VIGNES.		

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé.	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
N.....	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME ET A MA FILLE

A MON PERE

*Mon premier maître, modeste témoignage
de ma profonde affection.*

A LA MEMOIRE DE MA MERE

A MA BELLE-MERE

A MES FRERE ET SŒURS

A MES BEAUX-PARENTS

A MES BEAUX-FRÈRES ET BELLES-SŒURS

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. LEMIERRE

Professeur de Clinique des Maladies infectieuses

Médecin de l'Hôpital Claude-Bernard

Membre de l'Académie de Médecine

*Qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.*

Hommage respectueux.

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR DESBUQUOIS

*Professeur de Thérapeutique
à l'Ecole de Médecine de Tours
Médecin de l'Hôpital de Tours*

*Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse
et nous a assisté de ses conseils.*

*En témoignage de notre respectueuse re-
connaissance.*

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX
ET A L'ECOLE DE MEDECINE DE TOURS

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLAUME-LOUIS

*Directeur de l'Ecole de Médecine et de Pharmacie
de Tours*

*Professeur d'Anatomie à l'Ecole de Médecine
de Tours*

*Chirurgien en chef de l'Hôpital de Tours
Membre correspondant de la Société de Chirurgie
Membre correspondant de l'Académie de Médecine*

Dont je fus l'interne.

*Au Maître affectueux et bienveillant qu'il
fut toujours pour nous, tant au cours de
nos études qu'en multiples circonstances,
vont notre respectueux attachement et notre
profonde gratitude.*

MONSIEUR LE PROFESSEUR RAOUL MERCIER

*Professeur de Clinique Médicale
à l'Ecole de Médecine de Tours*

Médecin-chef de l'Hôpital de Tours

Membre correspondant de l'Académie de Médecine

Dont je fus l'interne.

*En témoignage de notre vive reconnais-
sance et de notre respectueuse admiration.*

A MESSIEURS LES DOCTEURS MÉNAGÉ, MOYRAND,
DONDOUY, A. VIALLE, P. VIALLE,
J. HUSSENSTEIN

Professeurs à l'Ecole de Médecine

A MES MAITRES
DANS LES HOPITAUX DE PARIS

MONSIEUR LE PROFESSEUR PAUL MATHIEU
*Professeur de Clinique Chirurgicale orthopédique
de l'Adulte
Chirurgien de l'Hôpital Cochin
Dont je fus l'externe.*

MONSIEUR LE DOCTEUR ETIENNE BERNARD
*Professeur agrégé à la Faculté
Médecin de l'Hôpital Tenon
Dont je fus l'externe.*

MONSIEUR LE DOCTEUR CH.-ET. FLANDIN
*Médecin de l'Hôpital Saint-Louis
Dont je fus l'externe.*

MONSIEUR LE PROFESSEUR COUVELAIRE
*Professeur de Clinique d'Accouchements
Accoucheur de la Clinique Baudelocque*

MONSIEUR LE PROFESSEUR GOUGEROT
*Professeur de Clinique
des Maladies cutanées et syphilitiques
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis*

MESSIEURS LES DOCTEURS
MARCEL FERRAND (*in memoriam*), FRED SIGUIER

*En témoignage de notre profonde
reconnaissance pour leur enseigne-
ment et l'accueil que nous avons tou-
jours trouvé auprès d'eux.*

INTRODUCTION

L'azotémie, au cours de la diphtérie maligne, présente, d'après les auteurs modernes, un intérêt considérable à divers titres.

Remarquable par sa fréquence, elle offre une grande valeur pronostique :

« Au point de vue pratique, c'est grâce à l'atteinte rénale que l'on pourra porter un pronostic plus ou moins sévère en se fondant sur le degré de l'azotémie associée à la cylindrurie.

La notation d'un taux d'urée dépassant un gramme surtout à deux examens successifs, entraîne presque à coup sûr, un pronostic fatal, c'est là une loi qui souffre de très rares exceptions. » (J. CHALIER.)

Faisant exception à cette règle et semblant, de ce fait, mériter quelque attention particulière, il nous a paru intéressant, à propos d'un cas de guérison de diphtérie maligne avec hyperazotémie que nous avons récemment observé avec M. le docteur G. DESBUQUOIS, dans le service des contagieux à l'hôpital de Tours, de rappeler les diverses conceptions pathogéniques et opinions pronostiques concernant l'azotémie au cours des diphtéries malignes, et d'essayer,

dans la mesure du possible, d'en étiqueter la pathogénie et d'en discuter la valeur pronostique dans notre cas particulier.

Modeste contribution à l'étude d'un sujet qui fut, du reste, ces temps derniers, l'objet de plusieurs communications, ce travail comprendra :

— Un premier chapitre, dans lequel nous nous proposons de rappeler que ce sont les travaux modernes, surtout ceux de J. CHALIER et de ses élèves, qui ont mis en lumière la fréquence relative de l'azotémie dans la diphtérie maligne, et de rapporter la conception pathogénique de ces auteurs.

— Un second chapitre, où nous étudierons la conception d'autres auteurs, notamment de M. LEREBoullet et de ses collaborateurs, nous rapporterons rapidement les différentes opinions émises sur la valeur pronostique de l'azotémie au cours des diphtéries malignes, ainsi que quelques observations témoignant de la gravité de ce symptôme.

— Un troisième chapitre où nous relaterons notre observation.

— Un quatrième chapitre, enfin, qui comprendra les commentaires de cette observation.

PREMIER CHAPITRE

L'azotémie au cours de la diphtérie maligne

Conception pathogénique de J. CHALIER,
et de ses élèves

L'histoire des manifestations rénales, au cours de la maladie de Bretonneau, remonte déjà à près d'un siècle ; c'est, en effet, en 1857 qu'il est fait mention pour la première fois, par deux médecins anglais, James et Wade, de la fréquence de l'albuminurie au cours de la diphtérie.

Pendant longtemps, et l'on peut même dire jusqu'à ces dernières années, cette manifestation rénale constitue le signe le plus important traduisant l'atteinte du rein, mais avec cette notion restée classique qu'il ne s'agit là que d'une adulation légère et passagère du parenchyme rénal.

Ce n'est guère, en effet, que depuis une quinzaine d'années que l'attention fut attirée sur la gravité de l'atteinte rénale dans la diphtérie maligne et sur la

valeur des modifications de l'urée dans le sang au cours de cette affection.

Sans méconnaître l'existence d'altérations rénales presque constantes, **mais** d'intensité variable dans la diphtérie, il semble bien que les auteurs classiques, avec Marfan et ceux qui l'ont précédé, n'aient jamais songé à rechercher l'azotémie comme élément d'appréciation du fonctionnement rénal au cours de la diphtérie maligne. La plupart des traités classiques sont, en effet, muets à cet égard.

Ce sont les travaux modernes et notamment ceux de CHALIER, de Lyon, et de ses collaborateurs, (MOLLON, BROCHIER, CHAIX, GRANDMAISON, LÉVRAT, FROMENT, ROMAN-MONNIER) qui posent la question de l'azotémie dans la diphtérie maligne.

Pour cet auteur. « L'azotémie est un des éléments importants de l'intoxication diphtérique » et elle y est très fréquente et très grave. De ses nombreuses recherches, il conclue que l'azotémie est inhérente à des lésions rénales, à une néphrite aiguë.

L'observation princeps en est la thèse de JEAN MOLLON, en 1925, sur l'« Etude des complications rénales au cours de la diphtérie ».

Dans ce travail, MOLLON signale l'existence d'une forme azotémique de la néphrite diphtérique avec élévation rapide du taux de l'urée sanguine et insiste sur l'absence de parallélisme entre le taux de l'azotémie et celui de l'albuminurie, ainsi que de la diurèse. Les autres manifestations cliniques associées de cette néphrite azotémique diphtérique sont discrètes

en général ; il y a un minimum de signes, d'ailleurs plus ou moins masqués par les autres symptômes d'intoxication diphtérique. Cette forme de néphrite serait très grave, puisque dans tous les cas observés, elle a conduit à une mort rapide, malgré le traitement appliqué.

Deux ans plus tard, en 1927, André BROCHIER, dans sa thèse sur « l'angine diphtérique maligne, étude clinique et pronostique », relate que l'azotémie semble être une manifestation fréquente de l'intoxication diphtérique maligne. Pour cet auteur, l'azotémie diphtérique ne relèverait ni de l'alimentation, ni de la défaillance cardiaque, ni de l'oligurie, le taux des urines ne serait, en effet, que relativement peu diminué, voire parfois normal ; et il écrit : « Dans l'ensemble des faits, l'azotémie diphtérique semble relever de deux facteurs : l'imperméabilité rénale, la désassimilation exagérée et la désintégration cellulaire auxquelles s'associe parfois l'oligurie qui, lorsqu'elle existe, est toujours, dans les diphtéries malignes, associée à une imperméabilité rénale. » Dans ses conclusions, il souligne que plus l'azotémie est élevée, plus le pronostic s'assombrit et indique le chiffre de 0 gr. 90 à 1 gramme d'urée comme taux limite au-delà duquel le pronostic est irrémédiablement fatal.

De ce travail, émergent donc deux notions importantes, à savoir que l'azotémie est liée à une atteinte rénale et qu'elle constitue un élément important dans l'appréciation du pronostic.

La même année, dans le *Journal de Médecine de Lyon*, CHALIER, BROCHIER, CHAIX et GRANDMAISON font une étude détaillée sur « le rôle des reins et des surrénales dans la malignité diphtérique » et insistent sur la constance des lésions rénales, tant dans la diphtérie maligne précoce qui tue de façon foudroyante, que surtout dans la diphtérie maligne secondaire individualisée par Marfan sous le nom de syndrome secondaire malin.

Cette assertion est étayée par l'apport de onze observations personnelles que complète une étude anatomo-pathologique au terme de laquelle ils concluent : « En somme, lésions de néphrite aiguë avec, du côté du glomérule, de la congestion sans véritable glomérulite ; du côté des tubes, la néphrite s'accuse davantage par des lésions épithéliales certaines, la présence de cylindres et l'existence de petits raptus vasculaires avec thrombus dans des zones nettement atteintes alternant avec des îlots d'apparence saine. »

Ils font ensuite une étude des manifestations urinaires qu'ils ont trouvées. Celles-ci consistent en :

— oligurie qui peut parfois être très accusée et confiner à l'anurie ;

— albuminurie, retrouvée de façon presque constante dans toutes les formes de la diphtérie, mais sans qu'il y ait parallélisme entre la quantité d'albumine et le degré de l'intoxication diphtérique ;

— enfin, l'examen microscopique du culot de centrifugation révèle habituellement l'existence de cy-

lindres hyalins et granuleux, de cellules épithéliales rénales, de leucocytes.

Cliniquement, parmi les symptômes qui caractérisent cette néphrite diphtérique, les auteurs mettent au premier plan les manifestations digestives : anorexie, vomissements, parfois diarrhée, amaigrissement ; ils citent les manifestations nerveuses : somnolence, convulsions, crises d'agitation ; les manifestations respiratoires.

Enfin, ils concluent à la fréquence de cette néphrite au cours de la diphtérie maligne : « Au cours de la diphtérie maligne, la néphrite est fréquemment trouvée pour qui veut la chercher, le syndrome urinaire en est la preuve patente (oligurie, albuminurie, présence d'éléments figurés dans le sédiment urinaire). L'augmentation du taux de l'urée dans le sang confirmera son existence. Les deux signes objectifs : sédiment urinaire, taux de l'urée sanguine confrontés, permettront d'éliminer les cas où l'azotémie relève d'une oligurie cardiaque.

« Les manifestations cliniques qui extériorisent cette néphrite sont variables. Elles peuvent revêtir la forme de l'urémie nerveuse (somnolence, adynamie, torpeur, convulsions, myosis) ; la forme de l'urémie digestive (anorexie, vomissements, diarrhée) ou plus rarement la forme de l'urémie respiratoire (dyspnée toxique, régulière ou irrégulière ou type de Cheyne-Stokes).

« Tous ces signes ne se trouvent pas, le plus souvent, au complet. La néphrite azotémique se traduit

par un minimum de signes et il faut les rechercher avec soin. Toutes les combinaisons symptomatiques peuvent se voir au cours de cette néphrite. Le dosage d'urée dans le sang ou le liquide céphalo-rachidien fournira la preuve certaine que l'intoxication uréique est responsable de tous les signes énumérés et qui ont été attribués le plus souvent, par erreur, à une défaillance cardiaque par myocardite diphtérique ou à une atteinte bulbaire. »

Au terme de leur étude sur le rôle des reins et des surrénales, les auteurs aboutissent à la conclusion suivante :

« Nos observations démontrent que la sidération viscérale en matière de malignité diphtérique atteint deux organes avec électivité: le rein et la surrénale. La néphrite bloque le rein. L'azotémie qui en résulte est un des principaux témoins de l'intoxication, les lésions surrénales produisent une inhibition de la fonction antitoxique dévolue à ces glandes ; il en résulte une non-destruction des poisons organiques et c'est un autre facteur d'intoxication. Rein et surrénale jouent donc un rôle synergique. La lésion de ces deux organes crée une maladie générale, tuant par intoxication. »

Dans un nouvel article, paru en octobre 1929 dans le *Progrès Médical* et intitulé « Azotémie et diphtérie maligne », Chalié dit avoir trouvé quelques rares exceptions aux règles pronostiques qu'il avait formulées et d'après lesquelles une azotémie dépassant

0 gr. 90 à 1 gramme était la signature d'un pronostic inéluctablement fatal.

Et après avoir écrit que « l'intoxication diphtérique mortelle est presque toujours un complexe du fait de l'atteinte polyviscérale », affirme que « le facteur rénal joue dans ce complexe un rôle de premier plan. Sans nier le rôle de la myocardite, nous croyons que la sidération viscérale atteint deux organes avec électivité : le rein et la surrénale. Selon les cas, anatomiquement et cliniquement, les perturbations d'origine rénale ou au contraire surrénale, prennent la tête et c'est la raison pour laquelle il n'existe pas le plus souvent un syndrome absolument pur, exclusif de la défaillance rénale. »

Enfin, dans un article paru en novembre 1932, dans les *Annales de Médecine*, sur la « valeur des lésions rénales et de l'azotémie », CHALIER, LÉVRAT, FROMENT et ROMAN-MONNIER confirment leur opinion sur l'origine rénale de l'azotémie dont ils précisent les manifestations cliniques :

« Nous tenons à bien spécifier que dans l'immense majorité des cas, on ne peut attribuer à l'azotémie une origine cardiaque et la mettre sur le compte de l'anurie ou de l'oligurie. » Dans plusieurs circonstances, en effet, ils ont trouvé l'azotémie présente avec une diurèse normale ou même augmentée, et ils concluent que cette azotémie « ne pouvait expliquer qu'un phénomène de rétention imputable aux lésions rénales », et ajoutent qu'« il convient de rapprocher

de la constance des lésions rénales, la quasi-constance de l'azotémie ».

Quant à la traduction clinique de cette azotémie, elle comporterait, quoique n'étant pas toujours évidente, un certain nombre de stigmates précis. a savoir : l'anorexie, les vomissements qui « doivent être interprétés, dans la plupart des cas, comme un phénomène azotémique, et particulièrement lorsqu'ils se répètent pendant quelques jours » ; l'amaigrissement, lorsqu'il s'avère « hors de proportion avec l'hypoalimentation qu'entraîne l'anorexie » ; la somnolence, variant de la simple apathie jusqu'à un sommeil plus ou moins marqué, voisin du taphos ou du coma ; la pâleur et enfin l'asthénie, en dehors de toute lésion surrénale.

Au terme de cet article, ils concluent : « En somme, la mort dans la diphtérie maligne est la résultante d'une intoxication presque toujours pluri-viscérale ; mais par ordre de fréquence et d'importance des organes touchés, il convient de mettre au premier plan les reins, puis les surrénales, enfin le cœur.

« Du point de vue pratique, c'est grâce à l'atteinte rénale que l'on pourra porter un pronostic plus ou moins sévère, en se fondant sur le degré de l'azotémie associée à la cylindrurie.

« La notation d'un taux d'urée dépassant un gramme, surtout à deux examens successifs, entraîne presque à coup sûr un pronostic fatal ; c'est là une loi qui souffre de très rares exceptions. »

En résumé, pour J. Chaliér et ses collaborateurs, la diphtérie maligne lèse constamment et électivement le rein. Le degré de cette atteinte est essentiellement fondé sur le taux de l'azotémie. Dès lors, cette azotémie s'avère un symptôme capital, tant au point de vue clinique, où il apparaît comme l'élément primordial de l'intoxication, qu'au point de vue pronostique, puisque toute diphtérie au cours de laquelle la rétention azotée dépasse un gramme est considérée comme vouée à l'échéance fatale, quel que soit, par ailleurs, le tableau clinique.

Mais ces conclusions, à savoir que l'insuffisance rénale jouerait un rôle de premier plan dans la malignité de la diphtérie et que l'azotémie constituerait le principal témoin de l'intoxication, sont loin d'être admises sans réserves par tous les auteurs.

DEUXIEME CHAPITRE

La conception pathogénique de M. LEREBoullet et de ses élèves

Les opinions sur la valeur pronostique de l'azotémie

Pour d'autres auteurs, en effet, la fréquence et l'importance de l'azotémie est moindre. Telle est l'opinion soutenue par M. LEREBoullet et ses collaborateurs. Sans toutefois adopter la conception classique que reflètent les conclusions de E.-C. AVIRAGNET, B. WEILL-HALLÉ et P.-L. MARIE dans leur article: « Diphthérie » du *Nouveau Traité de Médecine*, à savoir que « l'absence presque constante de syndrome urémique est également très caractéristique, la conservation de la perméabilité rénale dans la diphthérie mise en évidence par R. LABBÉ, pourrait l'expliquer », M. LEREBoullet, tout en concluant à la réalité de l'atteinte rénale, ne trouve cependant pas l'azotémie

aussi fréquente et aussi considérable que CHALIER et ses élèves.

« Personnellement, écrivent M. LEREBoullet et Boulanger-Pilet dans leur manuel classique et thérapeutique de la diphtérie, il ne semble pas que l'insuffisance rénale soit si fréquente, ni si importante. Dans une étude récente sur la glycémie, faite par M. PIERROT et portant sur 29 cas, les dosages d'urée sanguine (faits conjointement avec ceux du sucre sanguin) n'ont pas révélé une semblable fréquence d'azotémie. »

De fait, sur les 29 observations d'angine maligne, ces auteurs soulignent n'avoir trouvé qu'une seule fois, dans une forme hémorragique mortelle, l'urée sanguine à 1 gr. 15 ; dans deux cas suivis de guérison, elle atteignait 0 gr. 60 et 0 gr. 90. Chez tous les autres malades atteints de diphtérie maligne, elle avait un taux sensiblement normal, ainsi que dans une observation avec albuminurie massive et dans plusieurs cas de diphtéries hypertoxiques mortelles.

Ces auteurs concluent : « Sans doute, le rein joue un rôle dont témoigne l'albuminurie massive, mais il n'est, à notre avis, que rarement le principal facteur des accidents observés et de nouvelles recherches semblent nécessaires avant d'admettre toutes les conclusions récentes de MM. CHALIER et BROCHIER. »

Dans une publication ultérieure, M. LEREBoullet, Gournay et Donato apportent le résultat de leurs travaux sur la fonction rénale dans la diphtérie.

Leurs recherches personnelles ont porté sur 60 malades parmi lesquels 40 étaient atteints d'angine diphthérique maligne. Parmi ces formes malignes, les auteurs distinguent des formes malignes curables, où l'urée sanguine n'est guère supérieure à 0 gr. 50, alors que dans les formes mortelles, elle est d'emblée élevée, supérieure à 0 gr. 50 pour 1.000, à un taux environ double de la normale, puis augmente brusquement dans les deux jours qui précèdent la mort pour atteindre et dépasser un gramme, voire deux grammes, ce dont témoignent les chiffres rapportés parmi les plus élevés, de : 2 gr. 44, 3 gr. 15, 3 gr. 44.

Enfin, pour ces auteurs, c'est surtout dans les diphtéries malignes à évolution compliquée (suppurations, maladies infectieuses) que l'azotémie s'est montrée aux taux les plus élevés, encore que relativement discrets. C'est également dans ces formes que l'atteinte rénale est apparue le plus nettement et le plus fréquemment.

A l'appui de leurs observations, ces auteurs écrivent : « Qu'ils nous suffisent de dire que, si elles ne nous ont pas montré une fréquence et une importance de l'azotémie comparables à celle qui ressort des recherches de J. CHALIER et de ses élèves, elles nous permettent de conclure à la réalité de l'atteinte du rein au cours de la diphtérie. » Mais leur opinion est que « si l'atteinte du rein est constante, elle reste légère, aussi bien dans les formes peu sévères que dans les formes graves d'angine ». Et sans nier l'existence de l'azotémie, d'ailleurs assez rare pour eux,

ils déclarent que le facteur rénal n'est pas le plus important.

S'appuyant sur leurs protocoles d'autopsie, à savoir que les reins des sujets morts de diphtérie maligne et ceux des animaux intoxiqués n'ont jamais présenté de lésions de néphrite très accentuées, se basant sur les expériences faites par PORAK et CHABANIER en 1914, sur le lapin, par MARSCHALL et DAVIS sur le chien et le chat, par JOELSON et SCHOW sur des chiens surrénalectomisés et sur quelques documents cliniques (observations de SICARD et HAGUENEAU, 1914, LEMIERRE et KOURILSKY, J. MOZER).

M. LEREBoullet et ses collaborateurs ont été amenés à se demander si tous les troubles qu'ils ont observés et qu'ils considèrent comme « non caractéristiques d'une néphrite au sens exact du terme ne sont pas le résultat de l'influence possible des troubles d'origine surrénale sur le fonctionnement du rein. »

En résumé, pour M. LEREBoullet et ses collaborateurs, au cours de la diphtérie maligne, l'atteinte rénale existe, certes, mais elle n'est que peu marquée, partant, elle ne saurait expliquer à elle seule la gravité du tableau clinique et *a fortiori* la mort au cours des diphtéries malignes. Pour ces auteurs, en effet, c'est la surrénalité qui jouerait un rôle de premier plan et qui — on le sait depuis les expériences de PORACK et CHABANIER — expliquerait l'hyperazotémie qu'il est parfois difficile de rattacher à la seule insuffisance rénale.

Quelle que soit la conception pathogénique de l'azotémie, tous les auteurs s'accordent pour reconnaître sa gravité au cours de la diphtérie maligne.

Nous connaissons déjà l'opinion de J. CHALIER, pour qui toute azotémie supérieure à un gramme et notamment à deux examens successifs équivaut à un arrêt de mort.

Malgré les différences d'interprétation, il reste que M. LEREBoullet et ses collaborateurs s'accordent à reconnaître la valeur pronostique grave d'une azotémie élevée ; les chiffres d'hyperazotémie relevés dans leurs observations confirment d'ailleurs le pronostic sévère qu'impose la constatation d'une urée dépassant un gramme.

Cette valeur pronostique de l'azotémie est d'ailleurs reconnue et confirmée par d'autres auteurs.

GRENET écrit : « Pour ma part, sur 13 cas mortels, j'ai trouvé dix fois un chiffre supérieur à un gramme (le taux maximum a été 2 gr. 30)... Dans un seul de mes cas, la guérison a été obtenue avec une azotémie de un gramme. Nous pouvons donc conclure de ces faits qu'une azotémie supérieure à un gramme est donc, sauf exception rare, l'indice d'une mort prochaine. »

DARRÉ, dans la thèse très complète inspirée à Mlle LANDOWSKI sur « l'état du sang dans la diphtérie », aboutit aux mêmes conclusions avec, toutefois, quelques réserves.

« Chercher à établir un pronostic sur le taux de l'urée, comme l'ont proposé CHALIER et ses élèves,

nous semble bien difficile, conclut Mlle LANDOWSKI ; ce pronostic, en effet, ne sera pas le même suivant la cause de l'hyperazotémie.

Celle-ci est-elle due à l'insuffisance rénale ? Le pronostic est impossible comme dans toute néphrite aiguë.

Celle-ci est-elle due à la désintégration tissulaire ? Le pronostic est très sévère, et dans ces cas seulement, peut-être peut-on dire avec CHALIER qu'au-dessus d'un gramme, l'évolution est ordinairement fatale. »

M. A. LEMIERRE, toutefois, n'adopte pas ces conclusions. Cet auteur reconnaît, certes, la signification fâcheuse d'une azotémie très élevée, dépassant 3 ou 4 grammes, mais il ne pense pas que cette hyperazotémie domine le pronostic.

Nous voyons donc que, malgré des divergences dans l'interprétation pathogénique de l'azotémie au cours des diphtéries malignes, tous les auteurs à l'exception de M. A. LEMIERRE, s'accordent pour reconnaître la gravité pronostique de cette azotémie lorsqu'elle dépasse un gramme ; et la meilleure preuve que nous puissions en fournir, semble-t-il, c'est en rapportant quelques-unes de leurs observations résumées qui sont, à cet égard, assez concordantes :

OBS. I (Thèse MOLLON)

T... Louis, 18 ans, maçon, entre dans le service le 2 mai, 4 jours après le début de l'affection.

Diphtérie maligne. Paralysie précoce du voile. Syn-

drome secondaire malin de la diphtérie maligne. Néphrite azotémique (oligurie, cylindrurie, grosse albuminurie).

Urée sanguine :

le 6 mai : 2 gr. 40 ;

le 7 mai : 2 gr. 80.

Décès le 8 mai.

OBS. V (Thèse BROCHIER)

F... Robert, 9 ans, entre le 13 février dans le service, 4 jours après le début de la maladie.

Angine diphtérique maligne hémorragique.

Urée sanguine : 1 gr. 45.

Décès le lendemain, 14 février.

OBS. XI (Thèse BROCHIER)

L... Henriette, 7 ans, entre dans le service le 27 novembre, au troisième jour de sa maladie.

Angine diphtérique maligne à forme hémorragique.

Pas d'albumine dans les urines. Urée sanguine : 1 gr. 57.

Mort au septième jour.

OBS. XII (Thèse BROCHIER)

S... César, 6 ans, entre dans le service le 3 janvier, au soir.

Angine diphtérique maligne. Gros disque d'albumine. Urée sanguine : 1 gramme.

Décès au deuxième jour.

OBS. XIII (Thèse BROCHIER)

D... Louis, 16 ans.

Angine diphtérique maligne. Albuminurie et cylindrurie. Urée sanguine : 1 gr. 31. Décès.

OBS. I (article de J. CHALIER, BROCHIER, CHAIX,
GRANDMAISON, *Journal de Médecine de Lyon*,
5 janvier 1927)

P... Victor, 15 ans, entre à l'hôpital de la Croix-Rousse, avec le diagnostic d'angine diphtérique, le 23 mars 1925.

Diphtérie d'intensité moyenne avec association fusospirillaire. Néphrite azotémique. Rétention élevée d'urée dans le sang :

Dosages :

le 26 mars : 2 gr. 60 p. 1.000 ;

le 27 mars : 3 gr. 40 —

le 28 mars : 3 gr. 70 —

le 30 mars : 2 gr. 20 —

le 31 mars : 2 gr. 20 —

le 1^{er} avril : 1 gr. 28 —

le 2 avril : 1 gr. 36 —

le 5 avril : 1 gr. 36 —

Mort subite, le 5 avril.

OBS. IV (*ibidem*)

B... Jean, 16 ans, entre dans le service le 29 novembre 1925.

Angine diphtérique maligne. Paralysie du voile du palais. *Syndrome secondaire. Néphrite azotémique.

Dosages d'urée dans le sang :

le 30 nov. : 0,75 par litre;

le 3 déc. : 0,92 par litre;

le 22 déc. : 0,58 par litre.

Décès le 26 décembre.

OBS. VIII (*ibidem*)

P... André, 5 ans, entre le 6 décembre.

Angine diphtérique maligne. Néphrite azotémique.

Dosages de l'urée sanguine :

le 9 déc. : 1 gr. p. 1000 ;

le 12 déc. : 1 gr. p. 1.000.

Décès le 13 décembre.

OBS. IX (*ibidem*)

B... André, 7 ans, entre dans le service le 26 janvier.

Angine diphtérique maligne. Croup traité par tubage et trachéotomie. Azotémie à 1 gr. 40 le 29 janvier.

Décès le 30 janvier.

OBS. I (CHALIER, LÉVRAT, FROMENT et ROMAN-MONNIER,
Annales de Médecine, novembre 1932)

B... Josette, 6 ans, entre le 12 janvier 1930 pour une angine diphtérique maligne ayant débuté le 7 janvier.

Azotémie prononcée : 2 gr. 80.

Décès au sixième jour.

OBS. II (*ibidem*)

L... Yvette, 9 ans, entre dans le service de 4 mars 1930, huit jours après le début de sa maladie.

Angine diphtérique maligne, tardivement traitée.

Forte azotémie : 2 gr. 70.

Décès au huitième jour.

OBS. III (*ibidem*)

C... Micheline, 3 ans et demi, entre le 5 avril 1930, au soir. A eu la coqueluche, il y a un mois et demi.

Angine diphtérique maligne.

Azotémie : 1 gr. 56.

Décès au sixième jour.

OBS. IV (*ibidem*)

A... Madeleine, âgée de 4 ans, entre le 6 décembre 1929, au soir.

Angine diphtérique maligne traitée tardivement.

Croup. Broncho-pneumonie.

Azotémie : 1 gr. 60 p. 1.000.

Décès au huitième jour.

OBS. V (*ibidem*)

R... Simone, âgée de 7 ans, entre le 30 décembre 1929.

Angine diphtérique maligne.

Azotémie : 1 gr. p. 1.000.

Décès au septième jour.

OBS. IX (*ibidem*)

P... Jean, âgé de 8 ans, entre le 20 décembre 1929.
Angine diphtérique maligne, avec croup, ayant débuté le 15 décembre.

Azotémie prononcée : 2 gr. 16 p. 1.000.

Décès au douzième jour.

OBS. X (*ibidem*)

D... Marie, 3 ans et demi, entre le 3 février 1930.
Angine diphtérique maligne traitée au troisième jour. Complications cardiaques (rythme couplé très net). Azotémie : 2 gr. 80 p. 1.000.

Décès au dixième jour.

OBS. XI (*ibidem*)

G... Suzanne, 7 ans et demi, entre le 5 mars 1930,
pour une angine qui remonterait à 15 jours.

Angine diphtérique méconnue. Au quinzième jour, apparition du syndrome malin secondaire.

Azotémie : 1 gr. 78.

Décès au seizième jour.

OBS. XII (*ibidem*)

M... Ernestine, 25 ans, entre le 21 mars 1930.
Angine diphtérique maligne traitée au troisième jour.

Azotémie : 0 gr. 99.

Décès au cinquième jour.

OBS. 5 (Thèse de Mlle LANDOWSKI,
inspirée par DARRÉ)

L'enfant O... Henriette, 3 ans et demi, entre le
22 janvier. Angine diphtérique maligne.

Azotémie : 1 gr. 05.

Décès au sixième jour, après 3 jours d'anurie.

OBS. 6 (*ibidem*)

L'enfant D... Marguerite, 7 ans et demi, entre le
18 avril, au septième jour de sa maladie.

Angine diphtérique maligne.

Urée sanguine : 4 gr. 80.

Décès dans la nuit.

OBS. 7 (*ibidem*)

L'enfant B... Simone, 11 ans, entre le 16 mai, au
dixième jour de sa maladie, prise pour un phlegmon
de l'amygdale (incisé).

Angine diphtérique maligne (alimentation impos-
sible. Anurie. Azotémie : le 17 mai, 3 gr. 80 ; le 20,
5 gr. 40 ; le 21, 8 gr. 25.

Décès au cinquième jour.

OBS. 10 (*ibidem*)

L'enfant L... Madeleine, 11 ans, entre le 7 sep-
tembre pour une paralysie du voile consécutive à une
angine diphtérique datant du 21 août.

Urée :

le 19 sept. : 0 gr. 50,

le 1^{er} oct. : 0 gr. 80,

le 5 oct. : 3 gr. 05.

Décès le 6 octobre.

OBS. 11 (*ibidem*)

L'enfant R... Esther, 12 ans, entre le 26 mai, au troisième jour de sa maladie. Diphtérie maligne.

Urines : 500. Albumine : 0,75. Azotémie : 2 gr. 15.
Vomissements répétés.

Décès par syncope le 30 mai.

OBS. 14 (*ibidem*)

L'enfant P... Christiane, 6 ans, malade depuis la veille, entre dans le service le 15 juin, présentant une angine diphtérique maligne avec état général très grave.

Azotémie :

le 15 juin : 1 gr. 80,

le 18 juin : 1 gr. 80.

Décès le 19 juin.

OBS. 15 (*ibidem*)

L'enfant R... Jacques, 4 ans, est resté dans le service du 11 août au 15 août, pour une diphtérie maligne d'emblée. L'avant-veille de sa mort, il présentait 1 gr. 20 d'urée dans le sang.

OBS. 16 (*ibidem*)

L'enfant T... Marcel, 2 ans et demi, entré le 25 juillet, est décédé le 27, au cours d'un syndrome toxique grave avec collapsus. Azotémie le 27 juillet: 1 gr. 05.

OBS. 18 (*ibidem*)

L'enfant B... Madeleine, 2 ans et demi, entre le 10 février, au cinquième jour de sa diphtérie.

Azotémie : 1 gr. 68. Mort subite par syncope deux jours après son entrée à l'hôpital.

OBS. 22 (*ibidem*)

L'enfant B... Jean, 6 ans, entre le 5 septembre, au troisième jour de sa maladie, pour une angine diphtérique maligne.

Azotémie : le 6 octobre, 1 gr. 47 ; le 8 octobre, 2 gr. 60.

L'enfant sort le 10 octobre, sur la demande de ses parents, et succombe dans la voiture d'ambulance qui l'emmenait.

OBS. XXI (Thèse de DONATO,
inspirée par P. LEREBoullet)

C... André, 7 ans et demi, entre le 30 novembre 1927 au deuxième jour de sa maladie, pour une angine diphtérique maligne.

Examen de sang avant la sérothérapie :

Azotémie : 0 gr. 53 ; cholestérinémie : 0, 85 ; glycémie : 0,90.

Le 1^{er} décembre, aggravation. Etat général : azotémie, 0,80 ; cholestérinémie, 0,60 ; glycémie, 0,30.

Le 2 décembre : apparition d'hémorragies, d'un gros foie douloureux.

Le 3 décembre : azotémie, 1,30 ; cholestérinémie, 0,40 ; glycémie, 0,25.

Décès le 3 décembre, par syncope au cours d'un vomissement.

OBS. XXII (*ibidem*)

M.. Henri, 6 ans, entre pour une angine diphtérique maligne typique.

Examen du sang : cholestérinémie, 1,08 ; glycémie, 0,80 ; azotémie, 0,989.

Le 5 décembre, apparition d'un syndrome hémorragique. Aggravation de l'état général.

Examen du sang : cholestérinémie, 0,60 ; glycémie, 0,70 ; azotémie, 1 gr. 60.

Le 6 décembre, l'enfant est de plus en plus fatigué.

Examen du sang : cholestérinémie, 0,517 ; glycémie, 0,45 ; azotémie, 1,75.

Brusquement, l'enfant a un vomissement et meurt.

A ces observations venant témoigner avec évidence de la haute gravité d'une hyperazotémie égale ou supérieure à un gramme, nous ajouterons quelques cas contrevenant à cette règle et où, malgré le taux élevé de l'azotémie, fut observée la guérison. Telles sont notamment cinq observations rapportées par Mlle LANDOWSKI, dans sa thèse :

OBS. I. — L'enfant F... Philippe, 3 ans, entre le 6 février, pour une diphtérie maligne avec croup, puis broncho-pneumonie gauche et paralysie du voile.

Dosages d'urée sanguine :

le 9 février : 1 gr. 20,
le 11 février : 1 gr. 50,
le 16 février : 0 gr. 98,
le 19 février : 0 gr. 90,
le 24 février : 0 gr. 80,
le 3 mars : 0 gr. 70.
le 9 mars : 0 gr. 50.

L'examen des urines a montré une albuminurie dont le taux s'est élevé jusqu'à 15 grammes.

L'examen cytologique des cylindres granuleux et des cellules rénales en assez grande quantité.

L'enfant sort le 21 mars, guéri, présentant encore des traces d'albumine.

OBS. II. — L'enfant G... Paulette, 11 ans et demi, entre le 16 juin, au deuxième jour de sa maladie, pour une angine diphtérique maligne typique.

Dosages de l'urée sanguine :

le 13 juin : 0 gr. 75,
le 26 juin : 1 gr. 83,
le 2 juil. : 1 gr. 45,
le 9 juil. : 0 gr. 85,
le 12 juil. : 0 gr. 50.

Examen des urines :

diurèse normale,

albuminurie variable,

cytologie : cylindres granuleux et hyalins.

L'enfant est emmenée par ses parents le 27 juillet, très améliorée, mais encore pâle, les réflexes des membres inférieurs toujours abolis ; les paralysies du voile et de l'accommodation avaient disparu.

OBS. III. — L'enfant F... Adolphe, 9 ans, entre le 26 mai, malade depuis 8 jours, pour une Angine diphtérique maligne.

Dosages de l'urée sanguine :

le 27 mai : 1 gr. 30,

le 2 juin : 1 gr. 20,

le 8 juin : 0 gr. 60,

le 13 juin : 0 gr. 45.

Examen des urines :

albuminurie variable,

cytologie : cylindres hyalins et granuleux abondants ; quelques cellules épithéliales et leucocytes.

L'enfant guérit complètement sans présenter d'autres complications qu'une abolition des réflexes des membres inférieurs, le 10 juillet, et part le 30 août, étant resté porteur de germes jusqu'à ce moment.

OBS. IV. — L'enfant S... Jeanne, 14 ans, entre le 16 mars, au quatrième jour de sa maladie, pour une angine diphtérique maligne.

Dosages d'urée dans le sang :

le 24 mars : 0 gr. 70,

le 28 mars : 1 gr. 40,

le 30 mars : 0 gr. 60.

Du 15 avril au 7 mai, la convalescence se poursuit sans incidents et l'enfant est complètement guérie le 7 mai, n'ayant plus d'albuminurie.

OBS. V. — L'enfant C... Roger, 7 ans et demi, entre le 4 mai, venant du service du docteur Hallé où il était soigné pour une néphrose lipoïdique.

Il était encore en état d'anasarque lorsqu'il contracte la diphtérie et fut amené dans le service pour une angine diphtérique maligne.

Dosage de l'urée sanguine :

le 4 mai : 1 gr. 30,

le 20 mai : 0 gr. 65.

L'enfant est décédé 4 mois après son angine diphtérique.

OBS. II (*Maladies infectieuses*, de A. LEMIERRE)

G... Alphonse, 32 ans, employé des Postes, est pris, le 18 décembre 1933, d'un violent mal de gorge. Ce malade entre à l'hôpital Claude-Bernard, dans l'après-midi du 21 décembre, pour une angine diphtérique maligne.

Les dosages de l'urée sanguine ont montré des taux de :

- le 22 décembre : 0 gr. 30,
- le 26 décembre : 1 gr. 10,
- le 28 décembre : 2 gr. 05,
- le 30 décembre : 2 gr. 10,
- le 1^{er} janvier : 0 gr. 50,
- le 5 janvier : 0 gr. 48.

Le malade se sentant bien, sort sur sa demande le 7 janvier, malgré des avertissements réitérés sur l'apparition ultérieure possible de paralysies.

Le cas de guérison que nous présentons se différencie des cas précités par le taux particulièrement élevé de l'azotémie, jusqu'à 3 gr. 28 et sa longue durée, pendant trois semaines. C'est pourquoi il nous paraît intéressant de rapporter son observation.

TROISIEME CHAPITRE

Notre Observation

S... Claude, âgé de 7 ans, qui n'a jamais été vacciné contre la diphtérie, est amené dans le service des contagieux de l'hôpital de Tours, le 21 octobre 1940, pour angine diphtérique.

La maladie a débuté brusquement dans la soirée du 19 octobre, par un malaise général, des frissons, avec élévation de la température à 39°5 et des vomissements.

Le lendemain, 20 octobre, l'enfant se plaint de gêne à la déglutition. Le docteur Pons, de l'Ile-Bochard, appelé, constate la présence d'un enduit pseudo-membraneux sur les amygdales et injecte immédiatement toute la quantité de sérum antidiphtérique dont il dispose, soit 15.000 unités. L'enfant est dirigé sur l'hôpital de Tours ; il arrive dans le service le matin du 21 octobre.

On est d'emblée frappé par la gravité extrême de son état : une pâleur livide, des lèvres cyanosées, une agitation impressionnante, entrecoupée de phases de

somnolence, des vomissements fréquents, un pouls rapide et filant, en sont les manifestations les plus apparentes. Le cou proconsulaire, la gorge tapissée de fausses membranes grisâtres à odeur fétide, complètent le tableau de cette diphtérie hypertoxique ; 10.000 unités de sérum antidiphtérique sont injectées, on y ajoute et on continuera les jours suivants, du camphre soluble, de l'extrait surrénal, de la vitamine C, de la spartéine et de la strychnine à doses progressivement croissantes.

La situation demeure aussi dramatique les jours suivants : l'enfant reste somnolent, d'une pâleur cireuse ; comme il vomit souvent et comme il est difficile de le faire boire, on associe au traitement général des injections sous-cutanées d'importantes quantités de sérum glucosé isotonique.

Le taux quotidien des urines oscille entre 300 et 400 grammes. Elles contiennent 3 centigrammes d'albumine au litre. Elles ne renferment ni cylindres, ni hématies, ni leucocytes.

Le 23 octobre, le taux de l'urée sanguine est de 2 gr. 75 p. 1.000.

Malgré l'amélioration progressive de l'état local et la régression des fausses membranes, à partir du 25 octobre, la gravité de l'état général demeure la même. Sans doute, l'enfant, qui vomit moins, peut garder à peu près les liquides absorbés. Il n'y a pas de paralysie du voile, mais son faciès est plombé.

A partir du 26 octobre, les bruits du cœur, jusqu'alors normaux, s'assourdissent, le pouls s'accélère

à 140 et la tension artérielle s'abaisse de 11-8 au Vaquez, le premier jour à 8-5.

Le taux des urines oscille entre 200 et 300 gr.

Le 30 octobre, le taux de l'urée sanguine atteint 3 gr. 28. Les urines contiennent, ce jour-là, 0 gr. 40 d'albumine ; la concentration de l'urée dans l'urine est de 30 grammes ; la densité urinaire atteint 1030. Le chlore globulaire est de 1 gr. 65 ; le chlore plasmatique de 3 gr. 41, donnant un rapport :

$$\frac{\text{chlore globulaire}}{\text{chlore plasmatique}} = 0,484.$$

La glycémie est de 0 gr. 70 et la cholestérinémie de 0 gr. 67.

Au début de novembre, la situation demeure stationnaire. La température, qui était redevenue normale, remonte pendant deux jours à 38°5 sous l'influence d'une réaction sérique, d'ailleurs discrète. Le taux des urines s'améliore : 500 à 600 grammes par 24 heures.

Mais le 5 novembre, les signes cardiaques s'accroissent : un bruit de galop gauche est perçu, le pouls est accéléré à 150, la tension artérielle s'abaisse à 7,5-5 ; le foie augmente de volume, il déborde de trois travers de doigt le rebord costal et sa palpation est douloureuse. De la dyspnée apparaît à la moindre mobilisation. L'asthénie est extrême avec tendance syncopale. Contre ces accidents cardiaques alarmants, on ajoute au reste du traitement des injections intra-veineuses d'ouabaïne. A notre surprise, le taux de

l'urée sanguine qui atteignait encore 2 gr. 85 le 2 novembre, s'abaisse, le 5 novembre, à 1 gr. 02. Le chlore globulaire est de 1 gr. 75 ; le chlore plasmatique de 3 gr. 53, le rapport globulo-plasmatique du chlore de 0,495. Le taux d'albumine dans l'urine varie d'un jour à l'autre ; tantôt nul, tantôt de quelques centigrammes ; un seul jour, il atteint un gramme. La concentration uréique de l'urine oscille autour de 35 gr. par litre.

Le 6 novembre, l'électro-cardiogramme révèle un fibrillo-flutter.

Du 6 au 11 novembre, la situation demeure stationnaire, avec des alternatives d'aggravation et d'amélioration. L'enfant demeure très pâle et à la moindre tentative d'agitation, il est oppressé. Le bruit de galop et les signes de collapsus cardio-vasculaire persistent. La tension artérielle est de 8-5. Le foie reste aussi gros. Mais les vomissements s'espacent de plus en plus et la diurèse augmente progressivement jusqu'à 800 à 900 grammes par 24 heures.

Le 11 novembre, le taux de l'urée sanguine atteint 0 gr. 40. Le chlore globulaire est de 1 gr. 50 ; le chlore plasmatique, de 3 gr. 35 ; le rapport globulo-plasmatique du chlore, de 0,448.

Du 11 au 25 novembre, l'état général s'améliore lentement ; l'enfant est plus calme ; son faciès se recoloré ; les bruits cardiaques redeviennent normaux ; le pouls se stabilise autour de 100 ; la tension artérielle remonte à 10-7. La diurèse atteint un litre.

Le 25 novembre, c'est-à-dire au trente-sixième jour de la maladie, les paralysies, jusqu'alors absentes, apparaissent et se déroulent suivant leur aspect habituel : atteinte du voile, paralysie de l'accommodation, parésie des muscles droits externes avec strabisme, atteinte des membres inférieurs puis supérieurs. Leur extension est impressionnante, mais, malgré quelques alertes, l'état général et l'état cardiaque se maintiennent satisfaisants. On assiste enfin à la régression des paralysies et le petit malade entre en convalescence.

Il quitte le service à la fin de décembre, en excellent état. Le cœur est cliniquement normal ; un électro-cardiogramme confirme la disparition totale des anomalies du rythme cardiaque. Les fonctions rénales apparaissent normales. Il n'y a ni albuminurie, ni cylindrurie. La concentration de l'urée urinaire est de 25 gr. par litre. L'urée sanguine est de 0 gr. 18. La constante d'Ambard atteint 0,065. L'épreuve de la phénolsulfonephtaléïne donne une élimination de 65 %. Les réponses à l'épreuve de l'eau sont tout à fait normales.

En résumé, un enfant de 7 ans atteint d'une angine diphtérique d'emblée maligne, traité à la quarantième heure par une sérothérapie intensive, est sidéré par des accidents hypertoxiques qui, suivant une éventualité fréquente, s'intensifient après quelques jours, malgré l'amélioration de l'état local pharyngé. Parallèlement à ce syndrome hypertoxique, évolue une

hyperazotémie, retrouvée à différents examens, qui atteint 3 gr. 28 et qui régresse lentement jusqu'au retour en trois semaines à un chiffre normal.

A partir de la troisième semaine, alors que l'hyperazotémie s'apaise, les accidents toxiques et surtout les accidents cardiaques jusqu'à cette date modérés, s'amplifient : la tachycardie croissante, l'installation d'un bruit de galop gauche, la constatation à l'électrocardiogramme d'une fibrillation auriculaire, l'effondrement de la tension artérielle, l'hépatomégalie douloureuse, tous ces symptômes émergent au milieu de signes généraux de la plus haute gravité, témoignent de la sévérité de l'atteinte cardiaque.

A partir de la quatrième semaine, la défaillance cardiaque s'atténue progressivement et l'état général s'améliore franchement.

Malgré l'apparition, au 35^e jour, de paralysies à allure extensive, qui durent jusqu'au 60^e jour, l'état général demeure satisfaisant en dépit de quelques alertes, et le petit malade achève de guérir. La guérison clinique totale est confirmée, d'une part par les épreuves fonctionnelles rénales, d'autre part, par l'électro-cardiogramme, qui ne révèlent aucune anomalie rénale ou cardiaque.

Cette observation appelle différents commentaires.



QUATRIEME CHAPITRE

Commentaires de l'Observation

Nous avons vu qu'au cours de la diphtérie maligne, une azotémie dépassant 0 gr. 90 à 1 gramme, retrouvée à plusieurs examens successifs, est d'ordinaire interprétée comme un arrêt de mort ; aussi, nous a-t-il paru intéressant de relater la guérison de notre malade, survenue malgré une hyperazotémie prolongée pendant près de trois semaines et qui a atteint un taux maximum de 3 gr. 28 par litre.

La pathogénie de cette hyperazotémie n'est pas évidente. Parmi les étiologies plausibles susceptibles d'être incriminées dans son déterminisme, nous ne saurions retenir l'alimentation de notre petit malade soumis à la diète hydrique. Par contre, il nous a paru vraisemblable d'admettre une atteinte rénale sur la fréquence de laquelle J. CHALIER et ses élèves ont attiré l'attention et particulièrement insisté, au cours de la diphtérie maligne.

Si nous rapprochons la lecture de notre observation de l'étude qu'ont faite ces auteurs sur la traduc-

tion clinique de la rétention uréïque dans le sang au cours de la malignité diphtérique, il se dégage, certes, en faveur de l'atteinte rénale, un certain nombre de signes : l'anorexie, les vomissements répétés, la somnolence et la pâleur. Mais, en réalité, de tels symptômes peuvent s'observer au cours de la diphtérie maligne sans hyperazotémie et sans atteinte rénale ; par ailleurs, ils sont inconstants ; aussi, il semble bien difficile de leur attribuer une grande valeur indicatrice à cet égard. En raison de l'atteinte cardiaque concomitante, en raison de l'oligurie importante, nous n'avons pu, pendant la phase d'hyperazotémie, explorer la perméabilité rénale par les épreuves habituelles. Quand la diurèse est redevenue normale, ces épreuves n'ont révélé aucune modification témoignant d'une imperméabilité rénale. Mais l'azotémie était alors redevenue normale.

L'examen des urines n'a apporté aucun élément de certitude en faveur d'une atteinte rénale ; certes, dans presque toutes les diphtéries, il existe un certain degré de congestion rénale dont témoigne l'albuminurie qui manque rarement et qui est connue depuis longtemps. Mais il s'agit là d'un signe banal, retrouvé en quantité variable, et nullement en rapport avec le degré de l'atteinte rénale. D'ailleurs, chez notre malade, quand elle était présente, ce ne fut qu'en petite quantité. La densité des urines, loin d'être diminuée, était au contraire augmentée, et cette augmentation était évidemment liée à la con-

centration des urines ressortissant à l'oligurie. Enfin, à l'examen du culot de contrifugation, il ne fut jamais décelé ni hématies, ni cylindres épithéliaux, ni cylindres granuleux, dont la mise en évidence, on le sait, est la signature tangible de l'atteinte sérieuse du parenchyme rénal et qui renseigne bien mieux que l'albuminurie sur le degré probable des altérations. Aucun élément urinaire ne venait donc s'inscrire à l'appui du rôle possible d'une néphrite aiguë. Il convient même, par contre, de signaler, en contraste avec l'hyperazotémie, une concentration correcte de l'urée dans l'urine, qui n'a jamais été inférieure à 25 grammes par litre, qui a même monté jusqu'à 40 grammes, attestant que si vraiment le rein était touché, il n'avait néanmoins nullement perdu son pouvoir de concentrer l'urée dans l'urine.

On en arrive donc, dans ces conditions, à chercher ailleurs qu'au rein, l'explication de la rétention azotée.

L'hyperazotémie était trop importante pour être imputable à la seule défaillance cardiaque et à l'oligurie ; d'ailleurs, au moment où la défaillance du cœur était la plus menaçante, le syndrome hyperazotémique avait disparu. Pouvait-on incriminer une azotémie par chloropénie ? Les vomissements ont, certes, étaient tenaces et répétés, mais pas tellement abondants ; il s'agissait davantage d'un état nauséux que de grands vomissements. D'autre part, les chiffres du chlore globulaire et du chlore plasmatique, ainsi que du rapport :

chlore globulaire

chlore plasmatique

se sont montrés sensiblement normaux.

Ne pouvait-on penser à une hyperazotémie due à une exagération de la désintégration tissulaire, à une véritable autophagie déterminée par le syndrome hypertoxique et à une saturation des tissus et du sang par des résidus azotés, cause fréquemment rencontrée au cours des maladies infectieuses et sur laquelle ont insisté de nombreux auteurs, notamment ACHARD et MERKLEN.

Ou bien faut-il rapprocher l'hyperazotémie de l'hypocholestérinémie et de l'hypoglycémie, la constatation simultanée de ces deux derniers éléments étant, de l'avis de tous les auteurs, un témoin révélateur d'insuffisance surrénale, et se demander avec M. LEREBoullet, Gournay et Donato, si ces perturbations sanguines n'ont pas entraîné secondairement l'hyperazotémie, autrement dit si cette hyperazotémie n'est pas liée à l'influence possible d'une surrénalité ?

Quoi qu'il en soit de ce problème pathogénique insoluble chez notre malade par les seules données des examens cliniques et biologiques, l'évolution longuement suivie de ce cas favorable nous invite à ne pas trop centrer sur l'hyperazotémie le pronostic du syndrome malin secondaire de la diphtérie. Non pas qu'un cas de guérison change quelque chose en pra-

tique à la loi du pronostic fatal de l'hyperazotémie au cours de la diphtérie maligne. Mais on sait que l'hyperazotémie est souvent absente au cours de diphtéries malignes, voire de diphtéries mortelles. Et quand elle existe, elle s'inscrit plutôt comme un reflet de la gravité extrême de la situation : c'est un test intéressant, mais ce signe inconstant ne peut être l'expression majeure du syndrome malin de Marfan.

En effet, ce qui fait la gravité de la diphtérie maligne c'est l'apparition d'un syndrome malin et non l'apparition de l'hyperazotémie. Ce syndrome, qui survient au moment où les signes locaux ont presque complètement régressé, et comme l'ont souligné de nombreux auteurs à la phase de production de corps antisérum et d'accélération brutale de l'élimination du sérum est caractérisé par l'apparition simultanée d'un ensemble de troubles liés à l'intoxication diphtériques et à l'insuffisance des divers organes perturbés, notamment des reins, du cœur, des surrénales et du foie, troubles auxquels il faut ajouter d'autres facteurs et spécialement les accidents humoraux ressortissant aux réactions sériques, toutes manifestations qui engendrent une extrême fragilité vitale de l'organisme, une instabilité de son équilibre végétatif. Certes, l'insuffisance des organes lésés par la toxine est une des causes importantes de la gravité du syndrome, mais que chaque organe perturbé, pris séparément, ne suffit pas à expliquer à lui seul. Et pour A. LEMIERRE, « Si la mort survient, c'est sans doute du fait de l'action délétère exercée par le poison spé-

cifique sur le système nerveux et sur l'ensemble des viscères, parmi lesquels les reins et les capsules surrénales, en un mot du fait de la faillite de l'économie tout entière, plutôt que d'un organe en particulier ».

D'ailleurs, le syndrome malin secondaire revêt toujours le même masque, les symptômes menaçants qui le traduisent sont toujours groupés dans le même ordre et de l'ensemble qu'ils réalisent, il ne peut être dissocié de formes uniquement rénales, cardiaques ou surrénales. Et comme l'a écrit MARFAN : « Si ces phénomènes ont une intensité variable, si même certains peuvent manquer, il est bien rare, quand on les recherche systématiquement, de ne pas en trouver la succession plus ou moins complète. »

Au cours d'un tel syndrome, l'hyperazotémie ne saurait donc s'inscrire comme l'élément majeur de la malignité diphtérique, permettant à lui seul d'établir un pronostic, d'autant que si elle y est habituellement rencontrée et à un taux souvent élevé en rapport avec la sévérité du syndrome, elle est cependant souvent inconstante, sinon peu marquée.

L'hyperazotémie chez notre malade confirmait, certes, la gravité extrême du tableau clinique. Mais notre malade a connu les heures les plus dramatiques de son histoire alors que l'hyperazotémie avait disparu et par le fait d'une défaillance cardiaque grave.

En résumé l'essentiel du syndrome malin secondaire réside dans la sidération massive de l'organisme avec atteintes rénale, cardiaque et surrénale, mais sans qu'aucun organe, par la constance et l'in-

tensité de ses lésions puisse être incriminé comme facteur pathogénique prépondérant.

Il nous est difficile d'attribuer à coup sûr la guérison de notre malade, au traitement qui a été institué.

La méthode de PAISSEAU de strychnothérapie intensive est appliquée, depuis deux ans, dans le service, à tous les cas semblables, et il semble nettement que, grâce à cette thérapeutique, un certain nombre de dyphtéries hypertoxiques échappent à la mort prévue.

Cette thérapeutique fut appliquée chez notre malade à la dose de 16 milligrammes par jour, dès les premiers jours, jusqu'au 60^e jour. Cette dose a été, comme c'est la règle, parfaitement tolérée. Nous ne pouvons que porter à l'actif de cette méthode la guérison d'un cas comme celui-ci considéré classiquement comme sûrement mortel.

CONCLUSIONS

1. — L'augmentation du taux de l'urée sanguine au cours de la diphtérie maligne, méconnue des classiques et mise en lumière par les travaux modernes de J. Chalié et de ses élèves, est sans conteste, bien que non constante, une manifestation relativement fréquente de l'intoxication diphtérique.

2. — La pathogénie de cette hyperazotémie a soulevé de nombreuses discussions et n'a pas encore été résolue. La question reste encore de savoir s'il faut l'attribuer :

— à une néphrite aiguë,

— à la désassimilation intense avec désintégration tissulaire;

— ou à l'intrication de ces deux étiologies,

— à une surrénalite;

Aucune de ces causes ne nous a permis d'étayer une déduction pathogénique évidente dans notre observation.

3. — Quoiqu'il existe dans la littérature médicale un certain nombre de cas dont la mort a été la terminaison, pour corroborer, au cours des diphtéries malignes, l'aphorisme pronostique fondé sur le taux de la rétention uréique dans le sang et édicté par

J. Chalier, à savoir que la constatation d'une « azotémie élevée, dépassant 0 gr. 90 à 1 gramme accompagne toujours un pronostic fatal », nous ne croyons pas qu'il faille accorder à l'azotémie une valeur pronostique aussi rigoureuse et devoir centrer uniquement sur ce seul élément l'échéance évolutive des diphtéries malignes.

4. — L'observation que nous publions est l'histoire d'une diphtérie maligne évidente dont le dénouement favorable fut la guérison, malgré une hyperazotémie qui s'est maintenue supérieure à un gramme pendant trois semaines et dont le taux maximum a atteint 3 grammes 28.

5. — L'hyperazotémie est un signe de valeur, certes, mais elle ne saurait s'inscrire comme l'expression majeure de la malignité diphtérique, et nous pensons qu'il s'agit plutôt d'un symptôme d'alarme reflétant la sévérité extrême de la situation au cours d'une affection grave par la complexité de ses atteintes.

VU : *Le Doyen,*

A. BAUDOUIN.

VU : *Le Président de Thèse,*

A. LEMIERRE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

*Le Doyen de la Faculté des Sciences,
chargé des fonctions de Recteur
de l'Académie de Paris,*

MAURAIN.

BIBLIOGRAPHIE

- ACHARD. — Coup d'œil sur les syndromes des néphrites. (*Journal médical français*, septembre 1930).
- ACHARD et FEUILLÉ. — La rétention de l'urée dans les maladies aiguës. (*Société de Biologie*, 22 juin 1912).
- ACHARD et LEBLANC. — La rétention de l'urée dans les néphrites aiguës. (*Société médicale des Hôpitaux*, 10 juillet 1914).
- AMBARD (L.). — Physiologie normale et pathologique du rein.
— Des processus élémentaires de la sécrétion rénale. (*La Médecine*, mars 1930).
- AMBARD et SCHMID. — Du rôle de l'acidose dans la pathogénie des symptômes urémiques. (*La Médecine*, mars 1928).
- ARMAND-DELILLE (P.) et ROUDINESCO-WEISS (M^{me}). — Douze cas de diphtérie maligne. (*Société de Pédiatrie*, janvier 1930).
- AVIRAGNET, WEILL-HALLÉ et MARIE (P.-L.). — Article « Diphtérie » du *Nouveau Traité de Médecine de Roger-Widal-Teissier*.
- BEZANÇON et PHILIBERT. — Maladies infectieuses (Masson).
- BOUTIN. — Des vomissements, signes précurseurs de la mort pendant la convalescence de la diphtérie. (*Thèse Paris*, 1903).
- BRETONNEAU. — Traité de la diphtérie. Paris, 1826.
- BROCHIER (A.). — L'angine diphtérique maligne. Etude clinique et pronostique. (*Thèse de Lyon*, 1926-1927, n° 66).
- CARRIÈRE (G.). — La diphtérie. (Masson, 1936).
- CASES. — Les formes malignes de la diphtérie. (*Thèse de Paris*, 1912).

- CASSOUTE, PERRIMOND et ZUCCOLI (Marseille). — Deux observations de rétention azotée au cours des diphtéries malignes. (*Société de Pédiatrie*, avril 1930).
- CHABANIER et LOBO-ONELL. — Exploration fonctionnelle des reins.
- CHABANIER, MARQUÈZY et LOBO-ONELL. — Le mécanisme de l'hyperazotémie. (*Archives des maladies des reins et des organes génito-urinaires*, 1^{er} oct. 1922, t. I, n° 2).
- CHALIER (J.). — Les manifestations rénales de la diphtérie maligne. (*La Science médicale pratique*, 15 juillet 1928).
- Azotémie et diphtérie maligne. (*Progrès médical*, n° 44, 30 octobre 1929).
- CHALIER (J.) et BROCHIER. — L'azotémie des diphtéries malignes.
- Fréquence et valeur pronostique. (*Lyon Médical*, 11 septembre 1927).
- Evolution clinique de l'angine diphtérique maligne. (*Paris Médical*, 8 octobre 1927).
- L'angine diphtérique maligne. Symptômes. Evolution. Pronostic. Traitement. (*Clinique et Laboratoire*, 20 avril 1928).
- CHALIER (J.), BROCHIER, CHAIX et GRANDMAISON. — Contribution à l'étude du rôle des reins et des surrénales dans la malignité diphtérique. (*Journal de Médecine de Lyon*, 5 janvier 1927).
- CHALIER (J.), BROCHIER, MOREL et MOLLON. — *Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Lyon*, 9 décembre 1925.
- CHALIER (J.), LÉVRAT, FROMENT et ROMAN-MONNIER. — Considérations sur les diphtéries malignes mortelles. Valeur des lésions rénales et de l'azotémie. (*Annales de Médecine*, tome XXVII, n° 4, novembre 1932).
- CRUCHET et GINESTOUS. — *Archives de Médecine des enfants*, novembre 1937.
- GRENET (H.). — Diphtérie maligne. (*Clinique et Laboratoire*, 20 février 1932).

- Conférences cliniques de médecine infantile, 2^e série. (Vigot, Paris, 1933).
- *Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 25 janvier 1935.
- HO-TA-KHANH. — Contribution à l'étude pathogénique et thérapeutique des diphtéries malignes. (*Thèse Marseille*, 1938).
- Les deux premiers stades évolutifs des diphtéries malignes. Leur pathogénie. (*Annales de Médecine*, tome 45, n° 2, février 1939).
- Le traitement des diphtéries malignes. (*Annales de Médecine*, tome 45, n° 4, avril 1939).
- HUTINEL (V.). — Le syndrome malin dans les diphtéries de l'enfance.
- JEANNETTE-WALLEN FRANK. — Strychnine et strychnothérapie intensive. Application au traitement de la diphtérie maligne. (*Thèse de Paris*, 1936).
- LABBÉ (Raoul). — Le syndrome urinaire dans la scarlatine et la diphtérie de l'enfance. (*Thèse de Paris*, 1902-1903, n° 150).
- LANDOWSKI (M^{lle}). — L'état du sang dans la diphtérie. (*Thèse de Paris*, 1932).
- LAROCHE (Guy) et BRODIN. — Azotémie aiguë au cours des infections aiguës, son intérêt pathogénique. (*C. R. Société de Biologie*, 10 janvier 1914).
- LEMIERRE (A.). — Formes cliniques de l'azotémie dans les néphrites. (*La pratique médicale française*, novembre 1921, n° 1).
- LEMIERRE (A.). — Maladies infectieuses Masson et C^{ie}, éditeurs, 1935.)
- LEMIERRE (A.), DESCHAMPS (P.-V.), et BERNARD (Et.). — Azotémie mortelle avec intégrité anatomique des reins. (*Bull. et Mém. de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 13 juin 1934).
- LEREBoullet et BOULANGER-PILET. — Manuel clinique et thérapeutique de la diphtérie.

LEREBOULLET, DAVID et DONATO. — La cholestérinémie dans la diphtérie. (*Société de Pédiatrie*, mars 1928, n° 3. — *Paris Médical*, 2 juin 1928. — *Archives de médecine des enfants*, décembre 1928).

LEREBOULLET, GOURNAY et DONATO. — La fonction rénale dans la diphtérie. Azotémie et diphtérie. (*Annales de médecine*, tome XXIX, n° 5, mai 1931).

LEREBOULLET et PIERROT. — La glycémie dans la diphtérie. (*Société de Pédiatrie de Paris*, 18 juillet 1927 et *Archives de Médecine des enfants*, mars 1928).

LESNÉ. — *Bulletin de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, 18 janvier 1935.

LESNÉ, ZIZINE et BRISKAS. — Contribution à l'étude du métabolisme du phosphore au cours des angines diphtériques. (*Société de Pédiatrie*, 16 février 1932).

MANET (Jean). — L'azotémie au cours des maladies infectieuses. (*Thèse Montpellier* 1919).

MARFAN. — Leçons cliniques sur la diphtérie.

MARTIN et DARRÉ. — Insuffisance surrénale au cours d'une diphtérie grave. (*Société médicale des Hôpitaux de Paris*, mai 1909).

MEEUS. — Insuffisance surrénale dans la diphtérie. (*Thèse de Paris*, 1926).

MERKLEN (P.). — L'azotémie dans les infections aiguës. (*Paris Médical*, 25 décembre 1920).

— Néphrites azotémiques aiguës. (*Journal de Médecine de Paris*, 6 mai 1922).

— De l'azotémie hors des néphrites. (*La Médecine*, juillet 1922).

— De l'azotémie au cours des infections aiguës. (*La Médecine*, mars 1928).

MÉZARD. — Diphtérie maligne tardive. Le syndrome du 50^e jour. (*Thèse de Paris*, 1933).

- MICHAUT. — Des albuminuries massives dans la diphtérie. (*Thèse de Paris* 1900-1901, n° 92).
- MOLLON. — Etude des complications rénales au cours de la diphtérie. (*Thèse de Lyon*, 1924-1925, n° 115).
- NOBÉCOURT. — De la rétention des chlorures et de l'urée dans les néphrites des enfants. (*Presse médicale*, 1919, n° 35).
- PAISSEAU. — Elimination et rétention d'urée par l'organisme malade. (*Thèse de Paris*, 1906).
- PASTEUR VALLERY-RADOT. — Maladie des reins.
- PILOZ. — Contribution à l'étude de l'état des reins et des surrénales au cours de la diphtérie. (*Thèse de Bordeaux*, 1922).
- PORAK et CHABANIER. — Altération de la sécrétion rénale après ablation des capsules surrénales. (*Société de Biologie*, 1914).
- PROCHASJKA. — Recherche sur la glycémie et le taux de l'azote non protéique dans les diphtéries graves. (*Société Médicale des Hôpitaux*, 16 mai 1930).
- RAVINA. — Le rôle du rein et de la surrénale dans l'intoxication diphtérique. (*Presse médicale*, 6 avril 1927).
- RIBIERRE et PICHON. — Manuel de pathologie rénale.
- ROCH. — L'azotémie sans lésions rénales. (*Journal de Médecine de Paris*, 29 janvier 1931).
- ROGER (G.-H.) et BINET (Léon). — Les humeurs, sang et lymph. (*Traité de Physiologie normale et pathologique*, tome VII).
- RATHERY et RUDOLF. — Crises d'azotémie aiguë récidivantes, chlorures sanguins et réserve alcaline. (*Société médicale des hôpitaux de Paris*, 20 juillet 1928).
- RUDOLF. — L'hypochlorémie. (*Thèse Paris*, 1931).
- SAUVY. — Contribution expérimentale à l'étude de la strychnothérapie intensive de la diphtérie maligne. (*Thèse Montpellier* 1936, n° 66).

SAVY. — Traitement de la diphtérie. (*Traité de thérapeutique clinique*, tome III).

SERGEANT. — L'insuffisance surrénale aiguë et les maladies infectieuses. (*Presse médicale*, 12 mai 1923).

TROUSSEAU. — Cliniques médicales de l'Hôtel-Dieu, 1828.

WIDAL (F.), LEMIERRE (A.) et PASTEUR VALLERY-RADOT. — Maladies des reins. (Volume XVII du *Nouveau Traité de Médecine de Roger, Vidal et Teissier*).